

Sommaire

1	Terminologie, définitions, abréviations	3
1.1	Abréviations.....	3
2	Introduction et objet.....	4
3	Champ d'application	4
4	Bases légales.....	4
5	Conditions liées à la réalisation d'une procédure d'autorisation pour une durée limitée et questions relatives à la procédure.....	4
5.1	Principe	4
5.1.1	Conditions matérielles	5
5.2	Conditions formelles liées à la tenue d'un AAA.....	6
5.2.1	<i>Scientific Advice</i>	6
5.2.2	Documents à fournir	6
5.3	Traitement de la demande d'AAA	7
5.4	Presubmission Meeting (facultatif).....	7
5.5	Déroulement d'un AAA (voir les détails en annexe).....	8
5.6	Dépôt de la demande d'autorisation après approbation de la demande de réalisation d'une procédure d'autorisation pour une durée limitée	8
6	Demande d'autorisation à durée limitée	9
6.1	Aspects formels et documents à fournir	9
6.1.1	Mention dans l'information professionnelle	9
6.2	Phases d'examen	9
6.3	Délais d'examen	9
6.4	Octroi de l'autorisation à durée limitée	9
6.5	Phase postérieure à l'autorisation pour une durée limitée.....	9
6.5.1	Plan de gestion des risques et activités post-commercialisation	9
6.5.2	Calendrier, charges et prolongation d'office.....	10
6.5.3	Prolongation de l'autorisation à durée limitée par le titulaire de l'autorisation.....	10
6.5.4	Respect des charges et conversion	10
7	Autorisation à durée limitée « d'office »	10
8	Modifications et extensions d'autorisations : procédure pour les médicaments autorisés pour une durée limitée.....	11
9	Application de l'art. 13 LPT.....	11
10	Délais.....	12
11	Émoluments.....	12
12	Annexe 1	13
12.1	Déroulement de l'Accelerated Application Hearing (AAA) : instructions	13
13	Annexe 2	15
13.1	Déroulement de l'AAA / du processus d'ADL.....	15

13.2	Autorisation à durée limitée d'office	16
13.2.1	Sous-processus ADL « d'office »	17
13.3	Demande de levée d'une ou de plusieurs charges d'une autorisation à durée limitée	18
13.4	Annexe relative au libellé des indications dites « agnostiques » ou « non dépendantes du tissu touché » (<i>tissue agnostic indications</i>)	19
13.5	Arbre décisionnel	20
13.6	Interprétation du critère de l'art. 18, let. c OASMéd en cas de demande de réalisation d'une procédure d'autorisation pour une durée limitée dans le cadre d'un AAA	21

Suivi des modifications

Version	Valable et définitif à partir du	Description, remarques (rédigées par l'auteur)	Paraphe de l'auteur
7.0	01.07.2021	Précisions concernant le processus / le déroulement de l'AAA	fg/gf/ru/zsa
6.0	01.04.2021	L' <i>Accelerated Application Hearing</i> remplace la demande de réalisation d'une procédure d'autorisation pour une durée limitée Précision au chapitre 8 relative au maintien du statut d'autorisation à durée limitée en cas d'approbation d'extensions d'indications assorties de jeux de données complets	fg/gf/ru/zsa stb
5.0	01.11.2020	Intégration d'un arbre décisionnel et de critères permettant de choisir entre autorisation à durée limitée et PRA dans les annexes 12.5 et 12.6	stb

4.0	01.04.2020	Remaniement fondamental avec apport de précisions aux chapitres 3, 6.1.1, 6.5, 7 (ex-point 6.7) et 9 (ex-point 6.8) et ajout de deux nouveaux chapitres (chapitre 8 « Modifications et extensions d'autorisations : procédure pour les médicaments autorisés pour une durée limitée » et chapitre 10 « Délais »). De plus, nouveau diagramme 12.2.1 en annexe : <ul style="list-style-type: none"> - Toute la documentation relative à la satisfaction des charges doit être présentée à Swissmedic avec une demande d'autorisation ordinaire (conversion) dans un délai maximal de deux ans après la décision d'approbation de l'autorisation à durée limitée (chapitre 6.5.2). - Le dépôt de demandes de modifications et d'extensions de l'autorisation (notamment de demandes d'extensions d'indications) est possible pour les médicaments autorisés pour une durée limitée. Pour cela, le requérant doit toutefois disposer des données finales, c'est-à-dire de tous les résultats des études cliniques (chapitre 8). <p>Mise à jour des informations concernant l'autorisation à durée limitée « d'office » (chapitre 7) et l'autorisation à durée limitée en application de l'art. 13 LPTh (chapitre 9)</p>	fg / stb
3.0	23.09.2019	Précision apportée au chapitre 6.7 Autorisation à durée limitée d'office Chapitres 5.1.1 et 8.4 : position du SMC sur les indications dites « agnostiques » en oncologie	fg ru
2.0	12.06.2019	Chapitre 6.3, Délais d'examen : informations complémentaires concernant la période de soumission des réponses à la liste de questions	sjö
1.1	19.02.2019	Chapitre 8.1, Procédure / demande d'autorisation à durée limitée : Réponse au Préavis max 60 JC.	sjö
1.0	01.01.2019	Mise en œuvre de l'OPTh4	sjö

1 Terminologie, définitions, abréviations

1.1 Abréviations

AAA	<i>Accelerated Application Hearing</i>
ADL	Autorisation à durée limitée
AE	<i>Adverse event (effet indésirable)</i>
CF	Contrôle formel
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products (Comité des médicaments orphelins)
DFI	Département fédéral de l'intérieur
EI	Extension d'indication
EMA	European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
FDA	Food and Drug Administration
IRB	<i>Institutional Review Board</i> (comité d'examen de l'établissement)
LoQ	<i>List of Questions</i> (liste de questions)
LPTh	Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (loi sur les produits thérapeutiques ; RS 812.21)
NAS	<i>New Active Substance</i> (nouveau principe actif)
OASMed	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 22 juin 2006 sur l'autorisation simplifiée de médicaments et l'autorisation de médicaments fondée sur une déclaration (RS 812.212.23)

OEMéd	produits thérapeutiques du 9 novembre 2001 sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (Ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments, OEMéd; RS 812.212.22)
OE-Swissmedic	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 14 septembre 2018 sur ses émoluments (OE-Swissmedic; RS 812.214.5)
OFSP	Office fédéral de la santé publique
OMéd	Ordonnance du 21 septembre 2018 sur les médicaments (OMéd; RS 812.212.21)
PAC	Médicaments contenant un principe actif connu
PRA	Procédure rapide d'autorisation
SAE	<i>Serious adverse event</i> (effet indésirable sévère)
TEAE	<i>Treatment-emergent adverse event</i> (effet indésirable survenant au cours du traitement)
TS	Traitement standard

2 Introduction et objet

Pour mettre un médicament contre des maladies potentiellement mortelles aussi rapidement que possible à la disposition des patients concernés, il est possible de demander une autorisation à durée limitée si les conditions requises par la loi sont remplies.

Les exigences relatives à l'exhaustivité de la documentation clinique à fournir pour une autorisation à durée limitée (ADL) sont réduites par rapport à une procédure « ordinaire ». Contrairement à la procédure d'autorisation « ordinaire », une demande d'autorisation à durée limitée doit faire l'objet d'une demande préalable auprès de Swissmedic dans le cadre d'un *Accelerated Application Hearing* (AAA) et la réalisation d'une procédure d'autorisation pour une durée limitée doit être approuvée par Swissmedic.

Le **chapitre 5** du présent guide complémentaire décrit, d'une part, les conditions à remplir pour qu'une demande de réalisation d'une procédure d'autorisation pour une durée limitée puisse être approuvée et expose, d'autre part, le déroulement précis du meeting prévu avec le requérant (AAA) pour le traitement de cette demande (détails concernant le déroulement de l'AAA au chapitre 12).

Le chapitre 6 présente quant à lui les exigences de forme et de fond qui doivent être satisfaites par une **demande** d'ADL pour un médicament ainsi que le déroulement de l'examen.

Pour Swissmedic, ce guide complémentaire servira avant tout d'outil pour appliquer les dispositions légales de manière uniforme et selon le principe d'égalité de traitement. Pour le requérant, cette publication vise à présenter de manière transparente les exigences à satisfaire pour que sa demande soit traitée le plus rapidement et efficacement possible par Swissmedic.

3 Champ d'application

Une ADL ne peut être délivrée que pour les nouvelles autorisations de médicaments à usage humain qui contiennent un nouveau principe actif (NAS). Elle ne s'applique pas aux extensions d'indication ou autres extensions d'autorisation.

4 Bases légales

L'autorisation à durée limitée est régie par l'art. 9a LPTH.

Les art. 18 à 22 OASMéd règlent en détail les conditions à remplir pour obtenir une ADL.

5 Conditions liées à la réalisation d'une procédure d'autorisation pour une durée limitée et questions relatives à la procédure

5.1 Principe

L'ADL est destinée à être appliquée lorsque les conditions détaillées au chapitre 5.1.1 sont toutes remplies. La documentation clinique qui était incomplète lors de l'examen de la demande d'autorisation à durée limitée doit être complétée après la décision d'autorisation. Ces données, qui

sont exigées dans les charges énoncées dans l'autorisation, sont soumises à l'examen de Swissmedic après-coup et permettent, en cas d'évaluation positive et sur présentation de la demande correspondante, une conversion de l'autorisation à durée limitée en une autorisation ordinaire.

5.1.1 Conditions matérielles

Afin qu'un médicament à usage humain puisse être examiné en vue d'une ADL, les critères suivants selon l'art. 18, let. a à e OASMed doivent **tous** être remplis :

- a) *Le médicament doit être « destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une maladie qui peut entraîner une invalidité grave, de grandes souffrances potentiellement mortelles ou la mort à court terme du patient ».*
- La population cible doit être représentative des patients présentant un tableau clinique établi. Il est également possible de se référer à un sous-groupe se trouvant à un certain stade dans le cadre de la maladie sous-jacente ou à une entité de pathogenèse moléculaire reconnue avec des caractéristiques spécifiques concernant l'évolution, le pronostic ou le traitement. Pour les demandes portant des indications dites « agnostiques » ou « non dépendantes du tissu touché » (« *tissue agnostic indication* » ou « *tissue independent indication* », en anglais), qui deviennent toujours plus pertinentes grâce au diagnostic moléculaire, notamment en oncologie, nous vous renvoyons à l'[annexe 12.4](#).
 - Le risque d'invalidité grave ou de mort doit concerner tous les patients compris dans la population cible.
 - La population cible doit se refléter explicitement dans l'indication.
- b) *Aucun médicament de substitution et équivalent ne doit être autorisé en Suisse.*
- S'applique aux maladies pour lesquelles il n'existe aucune possibilité de prévention ou de traitement avec des médicaments autorisés et pour lesquelles les traitements non médicamenteux (comme une opération) ne sont pas curatifs.
 - Les possibilités de traitement disponibles avec des médicaments autorisés ne réduisent pas suffisamment le risque d'invalidité grave ou de mort.
- c) *L'utilisation du médicament faisant l'objet de la demande d'autorisation apporte un bénéfice thérapeutique important.*

Un bénéfice thérapeutique important doit être prouvé de façon convaincante sur le plan clinique et scientifique dans des études cliniques menées sur la population cible.

- En l'occurrence, les trois aspects suivants doivent être réunis :
 1. le ou les critères d'évaluation sélectionnés doivent être *pertinents sur le plan clinique*, c'est-à-dire que des taux de survie ou des *marqueurs de substitution* scientifiquement validés et reconnus pour la survie ou pour la prévention d'une invalidité grave dans la population cible doivent être disponibles ;
 2. les événements liés au(x) critère(s) d'évaluation doivent survenir suffisamment souvent pour permettre d'évaluer l'effet du traitement ; et
 3. un lien de causalité entre le traitement et l'effet clinique doit pouvoir être identifié : la prévention ou le traitement de la maladie permet de réduire de manière importante le risque d'invalidité ou de décès.
- À l'aune de la documentation clinique fournie lors de la demande d'AAA et sans qu'il faille évaluer les données détaillées, il doit être vraisemblable que le bénéfice thérapeutique dépassera de façon cliniquement pertinente le bénéfice du traitement autorisé à ce jour / du traitement standard actuel (base de comparaison). Lors de l'évaluation des données cliniques, on utilisera comme base de comparaison non seulement le groupe témoin de l'étude clinique, mais aussi tous les traitements par des médicaments autorisés dans la ou les indications revendiquées (utilisés en monothérapie ou en association) qui sont disponibles en Suisse à la date du dépôt de la demande d'AAA pour une ADL. L'entreprise doit fournir un tableau récapitulatif mettant en regard les résultats de l'étude relatifs à l'efficacité (critères d'évaluation acceptés par les autorités réglementaires) et à la sécurité (en plus des TEAE, TEAE de grade 3 à 5, SAE et AE avec une issue fatale) avec les données obtenues avec les traitements par des médicaments autorisés disponibles en Suisse. Cette règle s'applique en

particulier lorsque l'étude clinique soumise n'était pas randomisée et ne comprenait donc aucun groupe témoin. On entend par traitement standard (TS) le traitement par les médicaments au bénéfice d'une autorisation ordinaire ou à durée limitée dans l'indication correspondante qui sont disponibles en Suisse. La date déterminante pour l'évaluation de l'existence d'un bénéfice thérapeutique élevé est la date de soumission de la demande d'AAA. Si le TS a changé entre la période à laquelle l'étude soumise a été réalisée et la date à laquelle la tenue d'un AAA est demandée, le requérant doit prouver que le médicament pour lequel il sollicite une ADL offre un bénéfice thérapeutique supérieur à celui offert par le nouveau TS (TS actuel).

- L'analyse de la pertinence clinique s'appuie sur le tableau clinique et la pratique clinique et scientifique correspondante.

d) *Il est probable que le requérant soit en mesure de fournir, avant l'expiration de l'autorisation à durée limitée, les données requises à la section 2 OEMéd en vue d'une autorisation ordinaire.*

- Avant l'expiration de l'ADL, une ou plusieurs études déterminantes pour l'autorisation sont achevées en temps opportun et les rapports correspondants (conformément à la directive E3 de l'ICH), fournis à Swissmedic.
- Le protocole d'étude final (c'est-à-dire la version approuvée par la commission d'éthique / l'IRB) de l'étude déterminante doit être présenté avec la demande d'ADL, accompagné d'une attestation de l'obligation de soumission complémentaire susmentionnée si une ADL est accordée. La date limite prévue pour les données (*Data cut-off Point*) et la date de soumission du rapport doivent être présentées de façon contraignante.

e) *La collecte de toutes les données ainsi que le médicament et l'évaluation des données requises en vertu de la let. d dans le cadre de la procédure ordinaire d'autorisation de mise sur le marché prévue à l'art. 11 LPT h dureraient si longtemps que des dommages irréversibles apparaîtraient ou s'aggravaient chez les patients ou que ces opérations seraient associées à une grande souffrance pour ces patients.*

- La population cible susmentionnée doit présenter un risque immédiat d'invalidité ou de mort à court terme. Les maladies qui sont associées à un risque accru, mais qui sont qualifiées de « chroniques » n'entrent pas dans le champ d'application d'une ADL.

Pour que la demande de réalisation d'une procédure d'autorisation pour une ADL puisse être approuvée, le requérant doit dans tous les cas attester séparément pour chaque indication revendiquée que les critères a à e sont tous remplis. En outre, les critères a à e selon l'art. 18 OASMéd doivent être satisfaits pendant toute la durée de validité de l'ADL. Swissmedic peut à tout moment révoquer l'autorisation si l'une des conditions n'est plus remplie ou si le titulaire de l'autorisation ne respecte pas les charges spécifiques au sens de l'art. 21, al. 1 OASMéd.

5.2 Conditions formelles liées à la tenue d'un AAA

Pour une procédure d'autorisation pour une ADL, la tenue préalable d'un AAA est en principe obligatoire. La demande d'AAA doit être déposée 2 à 12 mois avant la demande d'autorisation. Dans ce cadre, le requérant doit prouver que les conditions à remplir pour une demande d'ADL au sens de l'art. 18 OASMéd sont respectées.

5.2.1 Scientific Advice

Le requérant peut au besoin demander à Swissmedic un entretien préliminaire dans le cadre d'un *Scientific Advice Meeting* afin de discuter des données disponibles (voir le Guide complémentaire *Meeting entre requérants et collab. du secteur Mise sur le marché HMV4*).

5.2.2 Documents à fournir

La demande d'AAA doit être soumise par écrit à Swissmedic par le requérant ou par une personne dûment mandatée par lui.

La demande doit être justifiée sur la base d'éléments scientifiques et étayée par la documentation requise. Les documents suivants doivent être fournis :

- a) Une lettre d'accompagnement précisant la ou les indications revendiquées pour la Suisse. Le libellé de l'indication doit s'appuyer sur la population de patients déjà ou actuellement étudiée et les résultats de l'étude doivent en apporter la preuve.
Par ailleurs, la lettre d'accompagnement doit faire référence, le cas échéant, aux demandes d'autorisation pendantes à l'étranger ainsi qu'aux questions ou décisions d'autres autorités.
- b) Justification expliquant pourquoi le requérant est d'avis que les conditions à remplir pour une ADL sont satisfaites (5 à 15 pages au maximum). Le requérant doit spécifiquement prendre position sur chacun des critères énoncés à l'art. 18, let. a à e OASMéd (voir point 5.1.1). L'argumentation doit être étayée par des données disponibles et des références (p. ex. résumé des données d'études pivots disponibles ou à soumettre).
- c) Si plusieurs indications sont revendiquées pour le médicament, il faut montrer que l'ensemble des critères énoncés à l'art. 18, let. a à e OASMéd est rempli pour chaque indication.
- d) Premiers résultats pertinents¹ d'études en cours disponibles à titre d'information complémentaire (voir aussi critère c au chapitre 5.1.1).
- e) Vue d'ensemble des données prévues pour la demande d'ADL au moment du dépôt de celle-ci, avec une liste sous forme de tableau et un bref descriptif des études en cours, du nombre de patients pour les résultats relatifs à l'efficacité et à la sécurité. À cet égard, il est possible d'utiliser le tableau figurant dans le module CTD 5.2 « *Table of All Clinical Studies* » comme modèle.
- f) Attestation de la disponibilité de données complètes concernant la qualité pharmaceutique (module 3) et de leur soumission avec la demande d'autorisation à durée limitée. Cela fait référence aux médicaments qui doivent être autorisés pour une durée limitée.
- g) Ébauche d'un plan de gestion des risques (*Risk Management Plan* ou RMP) pour le médicament faisant l'objet d'une demande d'ADL, avec les aspects relatifs au risque du médicament, les activités de pharmacovigilance prévues ainsi que les mesures de réduction des risques. Les bases du RMP à présenter dans le cadre d'une ADL sont décrites dans la directive E2E « *Pharmacovigilance Planning* » de l'ICH, dans la directive « *Good pharmacovigilance practices (GVP): Module V – Risk management systems* » de l'EMA et dans l'aide-mémoire de Swissmedic intitulé « RMP / ICH E2E – Informations relatives à l'envoi des rapports ».
- h) Ébauche de l'information professionnelle du médicament ou du résumé des caractéristiques du produit (*Summary of Product Characteristics*).

Le processus concernant une demande de réalisation d'une procédure pour une ADL est représenté à l'[annexe 12.1](#).

5.3 Traitement de la demande d'AAA

La réception de la demande d'AAA est confirmée au requérant, puis la documentation est contrôlée sur le plan formel. Swissmedic décide dans un délai de 30 jours suivant l'achèvement du contrôle formel si les critères requis pour la tenue d'un AAA sont remplis. La décision de tenue d'un AAA et, le cas échéant, la confirmation de la date sont communiquées au requérant au plus tard 10 jours avant le meeting. L'AAA a lieu dans les locaux de Swissmedic ou, le cas échéant, par conférence téléphonique.

Si Swissmedic accepte sans réserve la demande du requérant relative à l'examen de sa demande d'autorisation dans le cadre d'une ADL, et si l'évaluation de la documentation soumise ne fait ressortir aucun aspect nécessitant d'être éclairci, Swissmedic peut renoncer à la tenue d'un AAA. Dans ce cas, Swissmedic prononce directement une décision d'approbation concernant la demande de réalisation d'une procédure d'autorisation pour une ADL. L'approbation est consignée dans le procès-verbal de décision, qui est joint en annexe à la décision, dont il fait partie intégrante.

5.4 Presubmission Meeting (facultatif)

Lorsque la demande d'ADL a été approuvée, un *Presubmission Meeting* peut au besoin avoir lieu un à deux mois avant le dépôt de la demande d'ADL. Cet entretien vise à déterminer si le requérant a

¹ Résultats disponibles statistiquement analysés conformément au plan de l'étude, mais pas de rapports d'étude complets ou intermédiaires disponibles selon ICH-E3

rassemblé tous les documents nécessaires au traitement de la demande. Une attention particulière est alors portée aux aspects formels suivants de la demande d'autorisation à soumettre :

- index de la documentation scientifique et des documents administratifs ;
- le cas échéant, questions en suspens concernant la documentation clinique incomplète et dates de soumission correspondantes.

La date de soumission définitive est fixée lors du *Presubmission Meeting*.

Au plus tard deux semaines avant la tenue du *Presubmission Meeting*, le requérant doit faire parvenir à Swissmedic les informations et documents suivants, avec une lettre d'accompagnement correspondante :

- catalogue de questions : présentation des questions à clarifier dans le cadre du *Presubmission Meeting*, généralement sous la forme d'un *briefing book* (voir le chapitre 3.2 Catalogue de questions / documentation du Guide complémentaire *Meeting entre requérants et collab. du secteur Mise sur le marché HMV4*) ;
- proposition d'un ordre du jour avec les points à aborder ;
- proposition de la forme que prendra l'entretien : réunion, téléconférence ou vidéoconférence ;
- liste des participants précisant leurs fonctions.

Par ailleurs, le Guide complémentaire *Meeting entre requérants et collab. du secteur Mise sur le marché HMV4* s'applique.

5.5 Déroulement d'un AAA (voir les détails en annexe)

Dans le cadre de l'AAA, Swissmedic examine avec le requérant si, compte tenu des documents fournis, les conditions énoncées à l'art. 18, let. a à e OASMéd sont remplies et si une ADL est possible. Le requérant peut prendre position sur l'argumentation de Swissmedic et, le cas échéant, présenter des contre-arguments justifiant la réalisation d'une ADL.

Sur la base du résultat provisoire de l'examen des documents soumis avec la demande d'AAA ainsi que de l'argumentation complémentaire présentée au requérant à l'AAA, Swissmedic décide de façon contraignante à l'occasion de l'AAA si une procédure d'autorisation pour une ADL peut être acceptée ou non.

La décision prise par Swissmedic est consignée par écrit dans le procès-verbal et, le cas échéant, justifiée à satisfaction de droit.

En apposant sa signature (électronique, le cas échéant) sur le procès-verbal de décision, le requérant confirme avoir été informé de tous les motifs de la décision de Swissmedic dans le cadre de l'AAA. Le requérant confirme avoir pris oralement position sur la décision prévue et avoir donc suffisamment bénéficié du droit d'être entendu.

Le procès-verbal de décision est signé aussi bien par Swissmedic que par le requérant. Swissmedic présume donc qu'au moins une personne / un représentant autorisé(e) à décider et à signer participe à l'AAA du côté du requérant.

À la suite de l'AAA, la décision est notifiée par écrit au requérant. Le procès-verbal de décision (= justification de la décision) dressé lors de l'AAA et signé par Swissmedic et le requérant est joint en annexe à la décision concernant la demande de réalisation d'une procédure d'autorisation pour une autorisation à durée limitée, dont il fait partie intégrante.

5.6 Dépôt de la demande d'autorisation après approbation de la demande de réalisation d'une procédure d'autorisation pour une durée limitée

La demande d'ADL peut être déposée au plus tôt deux mois et doit être déposée au plus tard douze mois après la décision d'approbation de la demande concernant la réalisation de la procédure d'autorisation pour une ADL. Le requérant doit faire connaître par écrit à Swissmedic, le plus tôt possible mais un mois au moins avant d'envoyer sa demande d'autorisation, le jour (date précise) où il envisage d'envoyer cette dernière.

6 Demande d'autorisation à durée limitée

6.1 Aspects formels et documents à fournir

À la date convenue, le requérant dépose la demande d'ADL auprès de Swissmedic, accompagnée de tous les documents requis pour ce type de demande. Swissmedic recommande aux requérants qui envisagent de soumettre une demande au format eCTD mais qui n'ont encore aucune expérience ou ont seulement une expérience limitée de cette procédure de remettre à temps (au moins trois semaines avant l'envoi de la demande) une séquence-test afin d'éviter un dépassement des délais dû à des irrégularités techniques.

6.1.1 Mention dans l'information professionnelle

Les exigences auxquelles l'information professionnelle doit satisfaire sont énoncées dans le Guide complémentaire *Information sur le médicament pour les médicaments à usage humain HMV4*. Le présent guide complémentaire mentionne exclusivement les particularités relatives aux médicaments autorisés pour une durée limitée.

La mention concernant la surveillance supplémentaire (▼ *Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire...*) doit être suivie de la phrase complémentaire suivante :

« NOM » est autorisé pour une durée limitée (voir la rubrique « Propriétés/Effets »).

Pour les médicaments autorisés pour une durée limitée, la mention suivante doit par ailleurs apparaître dans la rubrique « Propriétés/Effets » selon l'annexe 4, ch. 3 OEMéd, directement sous le titre « Autorisation à durée limitée » :

En raison de données cliniques incomplètes au moment de l'examen de la demande d'autorisation de mise sur le marché, le médicament « DÉNOMINATION » est autorisé pour une durée limitée (art. 9a LPT_h). L'autorisation à durée limitée est impérativement liée à la satisfaction de charges en temps opportun. Une fois ces charges satisfaites, l'autorisation à durée limitée pourra être transformée en autorisation ordinaire.

6.2 Phases d'examen

L'examen d'une demande d'ADL est réalisé tel que décrit à l'[annexe 12.1](#).

L'examen se déroule conformément au processus ZL101 appliqué pour les médicaments à usage humain (voir le WL Guide complémentaire *Autorisation d'un médicament à usage humain contenant un nouveau principe actif HMV4*).

6.3 Délais d'examen

Les délais sont fixés par le Guide complémentaire *Délais applicables aux demandes d'autorisation HMV4*. Les périodes de soumission publiées sur le site Internet de Swissmedic doivent être respectées pour l'envoi des réponses à la Liste de questions. Pour pouvoir avoir la garantie que sa demande sera traitée dans les délais, le requérant doit en outre communiquer à Swissmedic la date à laquelle il transmettra ses réponses au préavis.

6.4 Octroi de l'autorisation à durée limitée

Aucune exclusivité des données n'est accordée lors de l'approbation de la demande d'ADL. Le certificat d'autorisation alors délivré contient la mention suivante : « Autorisation à durée limitée selon l'art. 9a LPT_h ».

6.5 Phase postérieure à l'autorisation pour une durée limitée

La phase postérieure à l'autorisation pour une durée limitée présente les caractéristiques suivantes.

6.5.1 Plan de gestion des risques et activités post-commercialisation

Le plan de gestion des risques présente les aspects relatifs au risque du médicament, les activités de pharmacovigilance prévues ainsi que les mesures de réduction des risques. Étant donné que les connaissances sur les aspects relatifs au risque sont encore limitées au moment de l'examen de la demande d'autorisation de mise sur le marché, il est également encore impossible de planifier et

d'évaluer de manière définitive les activités de pharmacovigilance et les mesures de réduction des risques. Des charges spécifiques concernant les spécifications relatives à la sécurité, la collecte complémentaire de données de pharmacovigilance et la mise en œuvre de mesures de réduction des risques peuvent donc être imposées.

6.5.2 Calendrier, charges et prolongation d'office

L'ADL est accordée pour une durée maximale de deux ans. La conversion en une autorisation ordinaire est liée à la satisfaction des charges formulées dans la décision. L'ensemble de la documentation relative au respect des charges doit être soumis à Swissmedic pour examen, avec une demande d'octroi d'une autorisation ordinaire, dans un délai maximal de deux ans après la décision d'approbation de l'ADL. Après réception des pièces relatives au respect des charges dans le délai susmentionné, Swissmedic prolongera l'ADL pour la durée de l'examen de la nouvelle documentation (soit 540 jours civils, en règle générale). La procédure pour satisfaire aux charges accompagnant l'autorisation d'un médicament pour une durée limitée est la même que lors de l'autorisation ordinaire d'un médicament.

Si, à l'issue de l'examen de la documentation relative au respect des charges, Swissmedic parvient à la conclusion que celles-ci ne sont pas complètement satisfaites, l'ADL est en principe révoquée ou s'éteint, puisqu'une conversion en une autorisation ordinaire est impossible.

6.5.3 Prolongation de l'autorisation à durée limitée par le titulaire de l'autorisation

Lorsque le titulaire de l'autorisation n'est pas en mesure de soumettre dans le délai maximal de deux ans la documentation relative au respect des charges formulées lors de l'autorisation pour une durée limitée, l'art. 21, al. 3 OASMéd prévoit la possibilité de prolonger l'ADL sur demande à titre exceptionnel, c'est-à-dire dans des cas scientifiquement justifiés. Le titulaire de l'autorisation doit déposer une demande de prolongation de l'ADL au moins trois mois avant l'expiration de celle-ci ou au plus tard lors de l'envoi d'une prise de position concernant un éventuel préavis négatif relatif au respect des charges. La demande de prolongation doit être obligatoirement accompagnée d'un rapport intermédiaire sur l'état d'avancement de la satisfaction des charges spécifiques formulées lors de l'autorisation.

6.5.4 Respect des charges et conversion

La documentation soumise par le titulaire de l'autorisation à propos du respect des charges doit être accompagnée d'une demande de conversion de l'ADL en une autorisation ordinaire. En cas d'approbation, la demande aboutit à la délivrance d'une autorisation pour une durée de cinq ans avec une exclusivité des données correspondante. Le numéro de l'autorisation et les codes d'emballage sont alors repris.

7 Autorisation à durée limitée « d'office »

Lorsque l'examen d'une demande de nouvelle autorisation ordinaire met en lumière que la documentation clinique n'est pas suffisante pour étayer la ou les indications revendiquées, Swissmedic étudie systématiquement la possibilité d'accorder une ADL « d'office » (voir annexe 12.2). Si, d'après un examen sommaire de la demande, les conditions d'octroi ADL semblent remplies, Swissmedic attire l'attention du requérant sur cette option dans le préavis de rejet de la demande de nouvelle autorisation ordinaire. Dans sa réponse au préavis de rejet, le requérant indique ensuite à Swissmedic s'il consent à la délivrance d'une ADL. Cette prise de position doit être soumise à Swissmedic dans un délai de 30 jours civils (voir annexe 12.2.1).

Si le requérant **accepte** la délivrance d'une ADL, Swissmedic dispose de 90 jours civils pour émettre le préavis d'approbation de l'ADL (voir processus B) dans le diagramme de l'annexe 12.2.1).

S'il **refuse**, les options qui lui restent sont les suivantes :

- Processus A) dans le diagramme de l'annexe 12.2.1 :
le requérant retire la demande d'autorisation ordinaire qu'il avait présentée pour le médicament.
- Processus C) dans le diagramme de l'annexe 12.2.1 :
ans sa prise de position sur le préavis de rejet de l'autorisation ordinaire, le requérant énonce les

raisons pour lesquelles il souhaite maintenir sa demande d'autorisation ordinaire et la demande doit être approuvée.

- i) Si Swissmedic accepte les justifications de l'entreprise, un préavis d'approbation de l'autorisation ordinaire peut être émis.
- ii) Si, au vu des arguments présentés par l'entreprise, Swissmedic estime que les données disponibles restent insuffisantes pour accorder une autorisation ordinaire, une décision de rejet susceptible de recours est prononcée.

Swissmedic est le seul habilité à demander le passage d'une procédure d'autorisation ordinaire à une ADL. Un tel changement n'est possible que s'il a été proposé au requérant par Swissmedic. Si l'entreprise souhaite passer d'une procédure d'autorisation ordinaire à une ADL, mais que cette possibilité ne lui a **pas** été proposée par Swissmedic, elle doit interrompre la procédure de demande en cours en présentant une demande de retrait, et soumettre une demande préalable de réalisation d'une procédure d'autorisation pour une ADL dans le cadre d'un AAA (voir chapitre 5), puis une demande d'ADL (voir chapitre 6) pour qu'une ADL soit lancée.

8 Modifications et extensions d'autorisations : procédure pour les médicaments autorisés pour une durée limitée

Après la décision d'octroi d'une ADL, le titulaire de l'autorisation du médicament est tenu de soumettre toute modification à Swissmedic conformément aux dispositions des art. 21 à 24 OMéd. Un médicament autorisé pour une durée limitée peut également faire l'objet de demandes d'extensions d'indications (EI, C.I.6, modification de type II). Pour qu'une EI puisse être revendiquée, il faut que le développement clinique soit terminé et que le titulaire de l'autorisation dispose de l'intégralité des données des études (y compris les rapports finaux correspondants). Si l'EI revendiquée répond aux conditions pour l'ouverture d'une procédure rapide d'autorisation (PRA), elle sera examinée dans des délais réduits après approbation d'une demande de réalisation d'une PRA. L'autorisation d'une EI peut également passer, sur demande, par l'application d'une procédure avec annonce préalable (PAP).

En cas d'approbation de demandes d'extensions d'indications assorties de jeux de données complets avant l'expiration de l'autorisation à durée limitée du médicament, c'est-à-dire avant la satisfaction de toutes les charges et la conversion en une autorisation ordinaire, le médicament reste autorisé pour une durée limitée. Concrètement, cela signifie que même en cas d'approbation d'une nouvelle indication entièrement documentée, le médicament autorisé pour une durée limitée conserve ce statut, qui s'applique également à toutes les indications.

9 Application de l'art. 13 LPT

En principe, Swissmedic soumet à un examen scientifique complet les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant de nouveaux principes actifs, en s'appuyant sur tous les documents présentés (art. 18, al. 1 OMéd). Se fondant sur les résultats d'examens faits à l'étranger, Swissmedic peut, sur demande ou d'office, limiter cet examen de façon appropriée dans les cas justifiés (art. 18, al. 2 OMéd). Pour les demandes d'ADL, un examen restreint en application de l'art. 13 LPT est possible pour les médicaments qui ont été classés et sont autorisés comme « médicaments orphelins » (*Orphan Drugs*) par le Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) de l'EMA ou en vertu de l'*Orphan Drug Act* de la FDA. De plus, en application de l'art. 13 LPT en relation avec l'art. 18, al. 2 OMéd, Swissmedic peut, sur demande, réduire de manière appropriée son examen de la demande d'ADL présentée pour un médicament déjà autorisé par le COMP de l'EMA ou la FDA dès lors que les deux conditions suivantes sont remplies :

- a) Le médicament est destiné à la prévention d'une maladie infectieuse transmissible qui peut entraîner de graves dommages ou de grandes souffrances potentiellement mortelles.
- b) L'indication du médicament revendiqué est identique à l'indication approuvée par l'autorité de référence.

De plus, Swissmedic doit avoir approuvé la demande préalable de réalisation d'une procédure d'autorisation pour une ADL dans le cadre d'un AAA. Par ailleurs, les précisions du Guide

complémentaire *Autorisation d'un médicament à usage humain selon l'art. 13 LPTh HMV4* s'appliquent.

10 Délais

Les délais sont fixés par le Guide complémentaire *Délais applicables aux demandes d'autorisation HMV4*.

11 Émoluments

Les émoluments selon l'OE-Swissmedic s'appliquent.

Pour la tenue d'un AAA, Swissmedic facture au requérant le travail administratif et scientifique occasionné. Les coûts sont calculés conformément à l'art. 4 OE-Swissmedic.

Les émoluments pour l'examen des documents en vue de la levée des charges de l'ADL sont calculés en fonction du temps consacré.

12 Annexe 1

12.1 Déroutement de l'Accelerated Application Hearing (AAA) : instructions

Avant l'AAA

- L'audition a lieu 6 à 8 semaines après la réception de la demande d'AAA. L'AAA dure deux heures au maximum (les deux délais étant compris dans ce temps). Swissmedic confirme l'AAA par écrit au requérant au plus tard 10 jours avant la date de l'audition. Swissmedic transmet au requérant la marche à suivre pour solliciter l'accès à la plateforme SharePoint.
- Le requérant présente sous forme de diapositives de présentation l'argumentaire justifiant qu'il remplit les critères énoncés à l'art. 18, let. a à e OASMéd pour solliciter la procédure d'ADL envisagée, et téléverse les diapositives de cette présentation sur la plateforme SharePoint au plus tard cinq jours avant l'AAA.
- Swissmedic rédige le projet du procès-verbal de décision au format Word peu de temps avant le début de l'AAA et le place sur la plateforme SharePoint afin de permettre au requérant de le modifier pendant l'AAA.

Lors de l'AAA

- Lors de l'audition, la personne responsable de la demande présente les diapositives préparées pour solliciter la procédure visant à obtenir une ADL.
- Si Swissmedic émet des demandes de précisions afin de clarifier les données fournies, le requérant doit y répondre de manière différenciée lors de l'AAA. Aucune donnée supplémentaire ou nouvelle n'est cependant acceptée lors de l'AAA.
- En s'appuyant sur le résultat provisoire de son examen, Swissmedic indique ensuite au requérant si les exigences énoncées à l'art. 18, let. a à e OASMéd sont satisfaites, et s'il peut accepter sa demande de réalisation d'une procédure visant à obtenir une ADL.
- Le requérant peut exposer son point de vue au sujet de l'argumentaire de Swissmedic et faire valoir, le cas échéant, des contre-arguments justifiant sa demande d'une procédure visant à obtenir une ADL.
- Pendant l'AAA, le requérant consigne sa position et les points pertinents de la discussion de manière concise dans le procès-verbal de décision placé sur SharePoint.
- Sur la base du résultat provisoire de l'examen des documents soumis ainsi que de l'argumentaire complémentaire présenté par le requérant pendant l'AAA, Swissmedic rend une décision juridiquement contraignante lors de l'audition. Pour la prise de décision, Swissmedic dispose d'un délai de 15 minutes après discussion des données avec le requérant.
- À l'issue de ce délai, Swissmedic communique la décision oralement au requérant. La décision est consignée par écrit dans le procès-verbal de décision. Si l'évaluation de la demande de réalisation d'une procédure visant à obtenir une ADL se solde par un refus, Swissmedic peut recommander au requérant d'introduire sa demande d'autorisation selon une autre procédure.

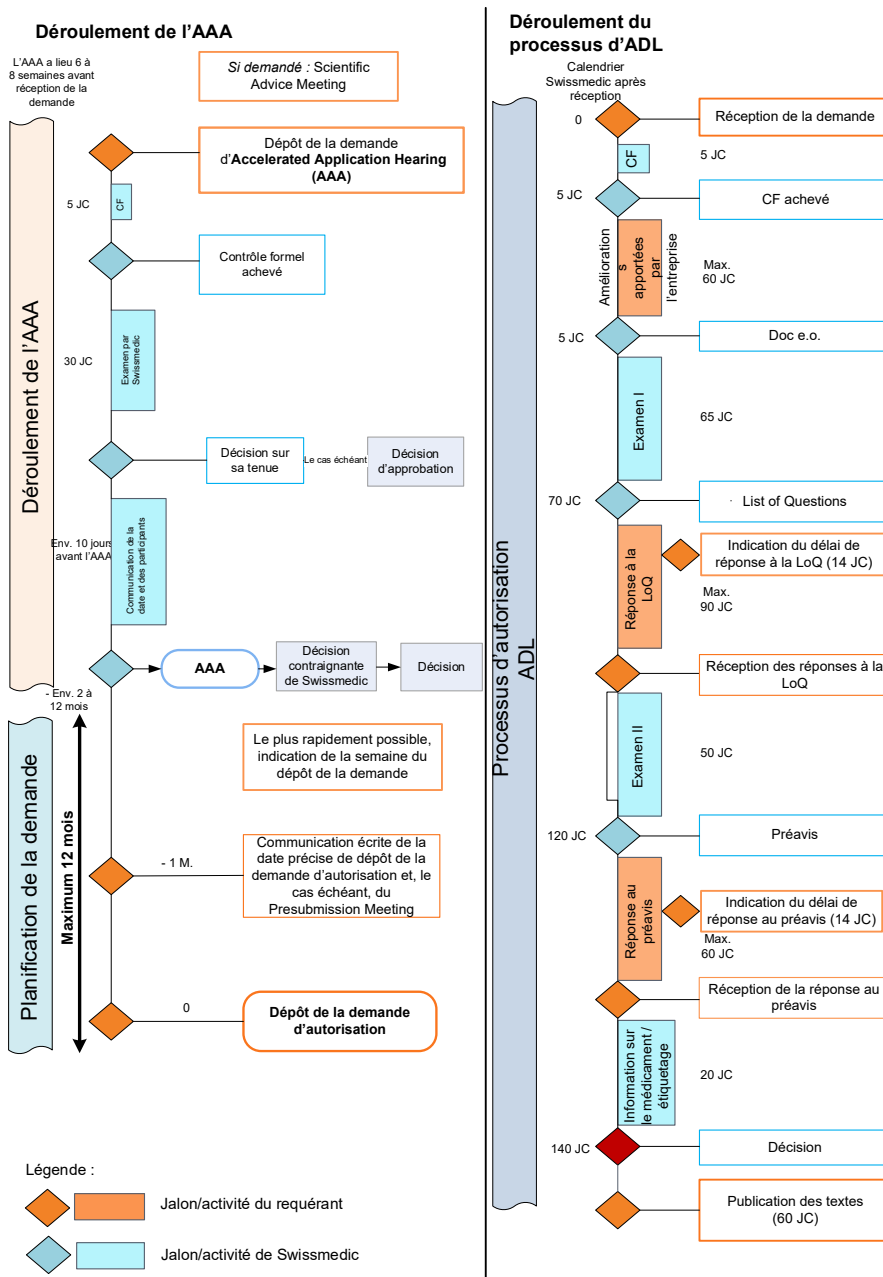
- Après la communication de la décision par Swissmedic, un délai de 15 minutes est octroyé au requérant pour lui permettre de discuter de la décision et, le cas échéant, de la proposition relative à la sollicitation d'une autre procédure d'autorisation sans la présence de Swissmedic.
- Le procès-verbal de décision rédigé par le requérant pendant l'AAA est relu et complété si besoin est par Swissmedic. Le procès-verbal final est signé par le requérant et par Swissmedic lors de l'AAA.

Après l'AAA

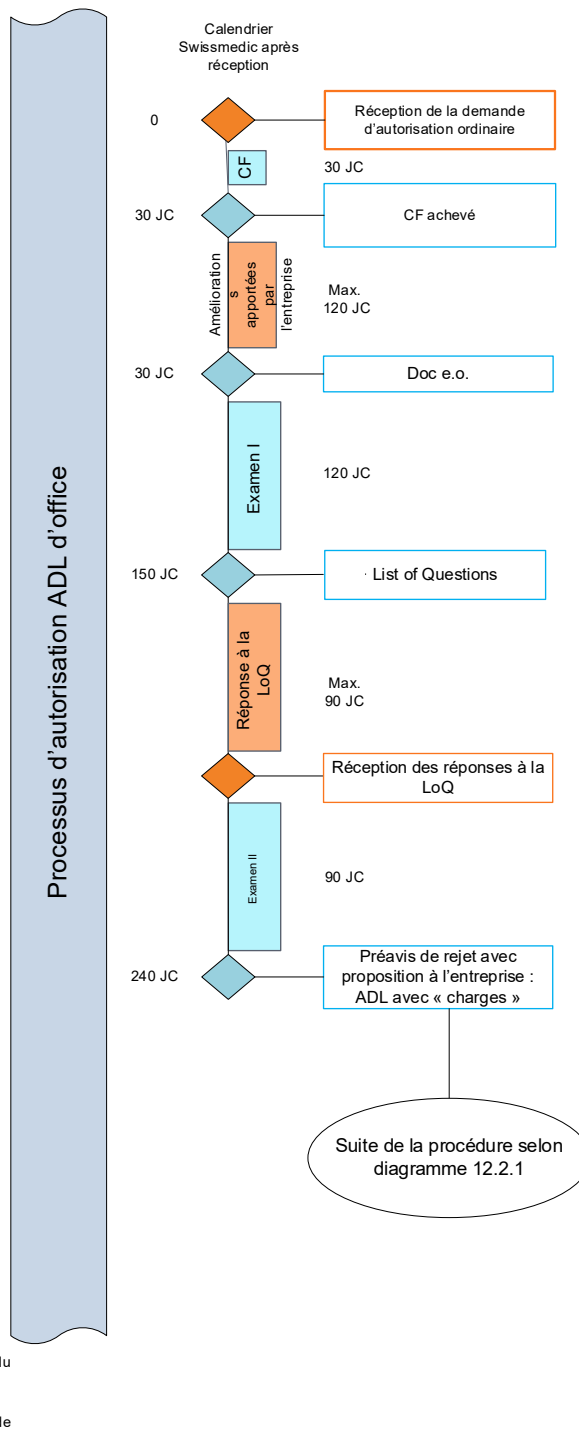
- Après l'AAA, Swissmedic signifie au requérant le résultat de l'audition dans une décision écrite contraignante. Le procès-verbal de décision rédigé lors de l'AAA et signé fait partie intégrante de la décision sur la demande de réalisation d'une procédure visant à obtenir une ADL et est annexé à cette dernière.

13 Annexe 2

13.1 Déroulement de l'AAA / du processus d'ADL

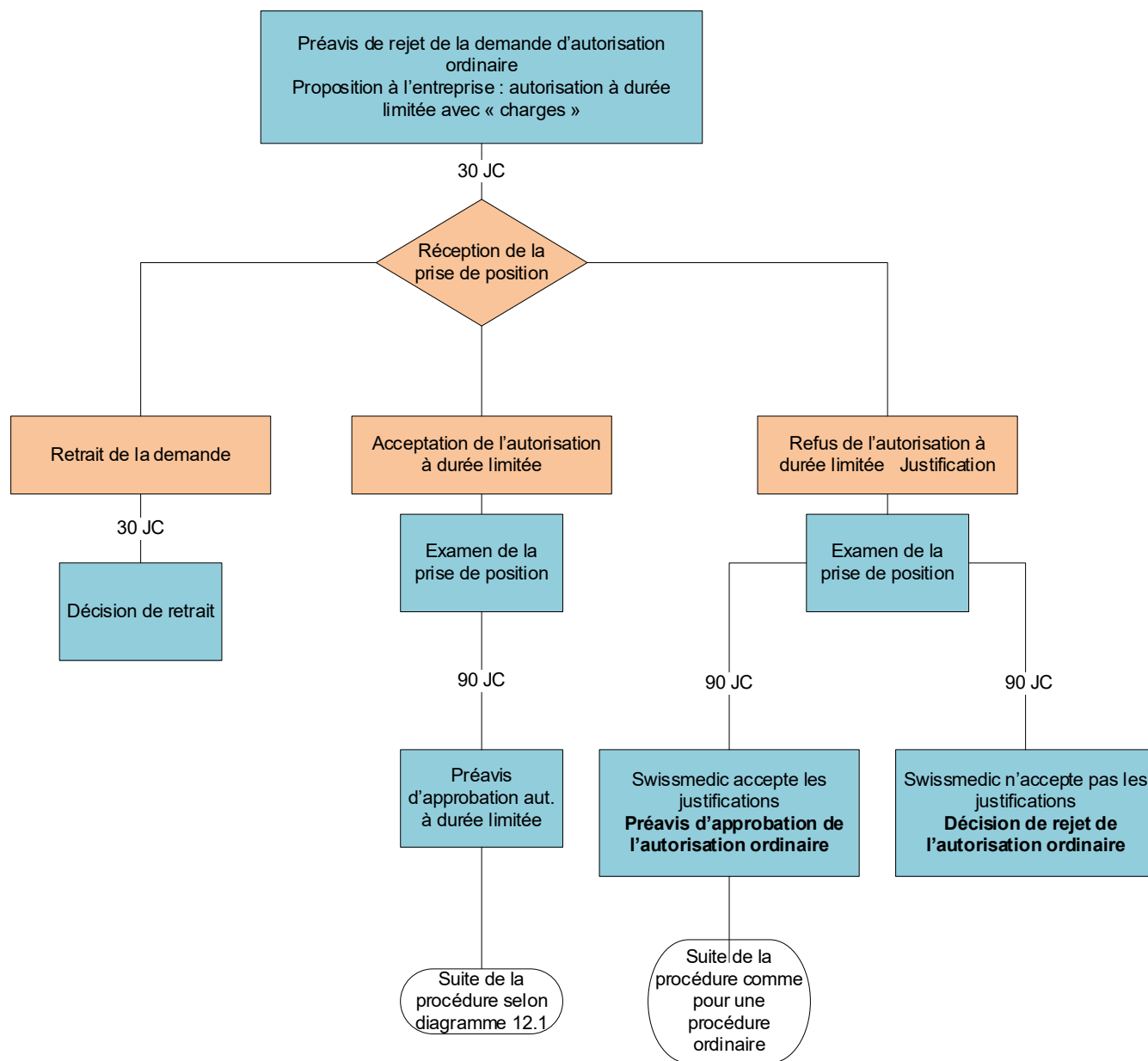


13.2 Autorisation à durée limitée d'office

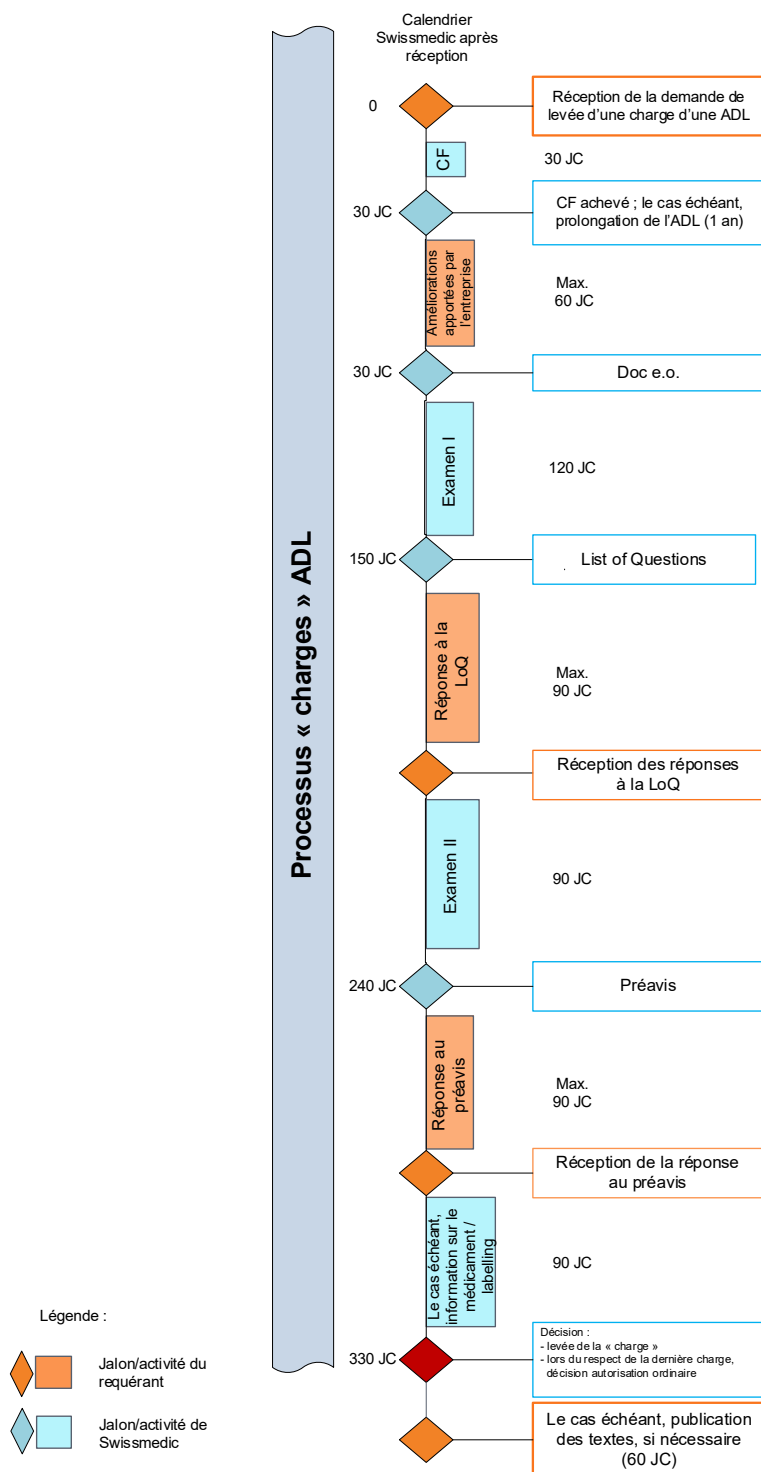


13.2.1 Sous-processus ADL « d'office »

Selon diagramme 12.2 jusqu'à l'examen II



13.3 Demande de levée d'une ou de plusieurs charges d'une autorisation à durée limitée



13.4 Annexe relative au libellé des indications dites « agnostiques » ou « non dépendantes du tissu touché » (*tissue agnostic indications*)

Définition

Le libellé d'une indication dite « agnostique » ou « non dépendante du tissu touché » se caractérise par le fait qu'il décrit une population de patients porteurs d'une anomalie moléculaire particulière qui ne se limite pas à une entité tumorale localisée et spécifique à un tissu, mais est censée s'appliquer à toutes les entités tumorales et indépendamment de leur localisation (p. ex. : « le médicament A est indiqué chez tous les patients dont les tumeurs présentent l'anomalie génétique xyz »).

Dépôt de la demande

D'une manière générale, les médicaments oncologiques avec un libellé d'indication agnostique ou non dépendante du tissu touché peuvent faire l'objet d'une demande de réalisation d'une procédure d'autorisation pour une ADL dans le cadre d'un AAA.

Directives concernant le respect des critères de l'art. 18, let. a à e OASMéd

Une maladie ou un sous-groupe d'une maladie peut être considéré comme « reconnu » ou « établi » dans le contexte d'un libellé d'indication indépendante du tissu touché lorsque, au sein d'une entité, cette maladie ou ce sous-groupe se distingue des autres sous-groupes en termes de pronostic, de traitement et d'évolution et que le médicament fait preuve d'une efficacité générale. Il incombe au requérant de montrer de manière plausible que la caractéristique moléculaire des tumeurs ne dépend pas du tissu touché, mais que, dans tous les types de tissu, elle a un comportement différent de celui des autres sous-groupes histologiques en termes de pronostic et/ou sous l'effet du traitement. Ce faisant, le requérant doit intégrer dans la discussion les directives spécialisées pertinentes.

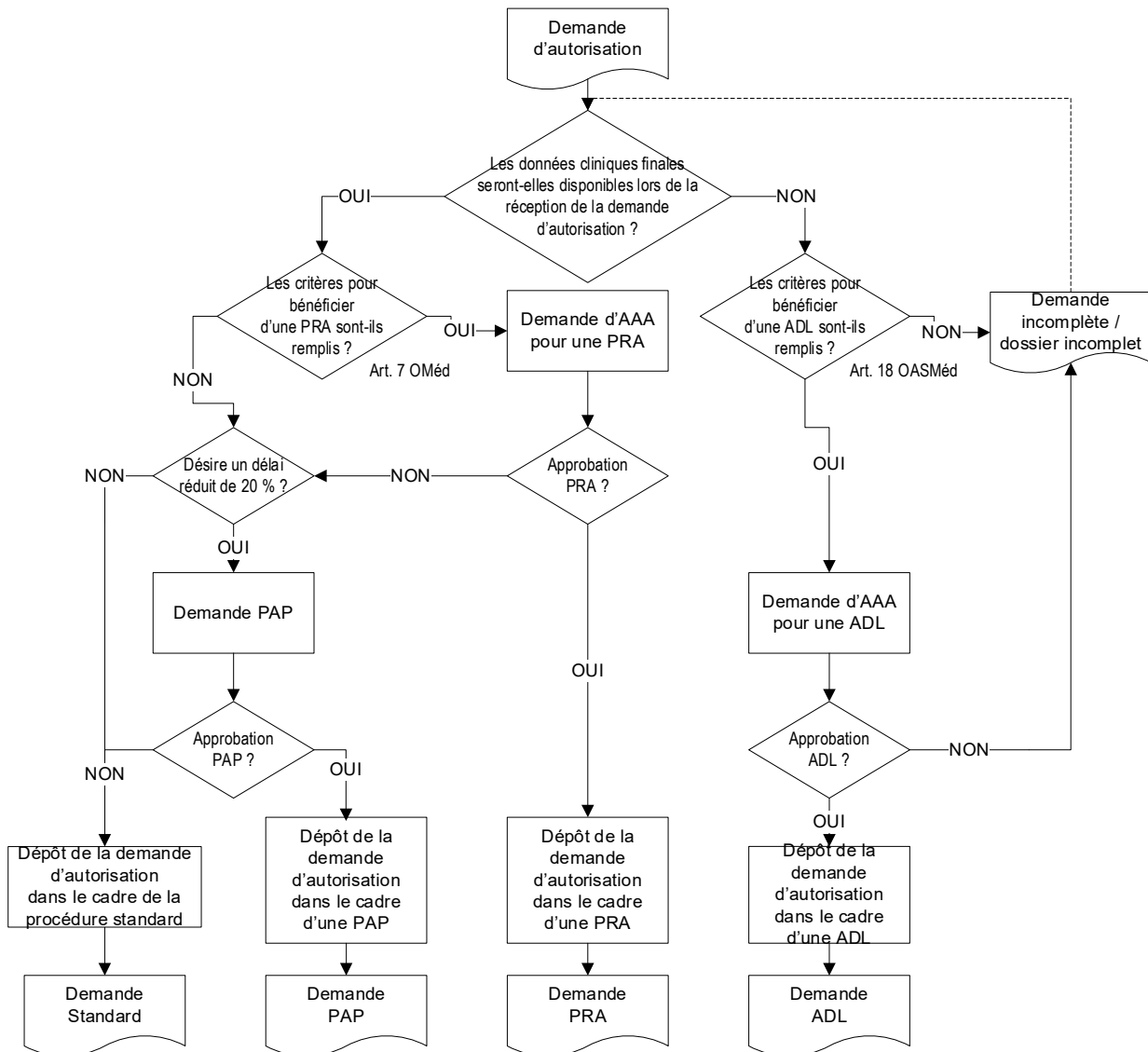
L'appréciation du libellé d'une indication agnostique ou indépendante du tissu touché au regard des critères a à e s'effectue au cas par cas, sur la base des données probantes présentées. Le requérant doit prouver de manière convaincante l'efficacité chez un nombre suffisant de patients, d'une part en cas de tumeurs périphériques et de tumeurs localisées dans le système nerveux central et, d'autre part, en présence de tissus d'origine différents (sarcomes, carcinomes, éventuellement tumeurs hématologiques).

Lorsqu'il reçoit une demande d'ADL, Swissmedic évalue notamment la mesure dans laquelle le requérant sera ensuite capable de fournir les données demandées pour justifier, comme indiqué précédemment, du nombre adéquat de cas avec des localisations tumorales et des tissus d'origine différents (critère d) et prend en compte ce paramètre dans sa décision. Swissmedic reconnaît ainsi notamment que l'examen de la demande d'autorisation à durée limitée n'est pas fondé sur des données finales (contrairement à l'examen des demandes de procédure rapide d'autorisation ; voir le Guide complémentaire *Procédure rapide d'autorisation HMV4*, annexe 9.2), mais représente une évaluation provisoire.

En cas d'approbation de la demande de réalisation d'une procédure d'autorisation pour une ADL, Swissmedic s'appuie ensuite sur les données probantes finales fournies pour décider, dans le cadre de la conversion de l'autorisation en une autorisation ordinaire, si le libellé de l'indication est maintenu pour l'autorisation ordinaire, s'il doit être adapté ou si, le cas échéant, l'ADL doit être révoquée (sans conversion en une autorisation ordinaire) selon l'art. 21a, al. 1 OASMéd.

13.5 Arbre décisionnel

Le **niveau de finalisation du dossier de données cliniques** lors de la réception de la demande d'autorisation est un critère déterminant pour établir si une ADL ou une PRA s'applique. Si les études cliniques pertinentes pour l'obtention de l'autorisation sont terminées et ont été analysées (ce qui inclut les CSR) au moment du dépôt de la demande, une PRA est possible. En revanche, si des études cliniques sont toujours en cours lors de la soumission de la demande d'autorisation, une ADL est nécessaire.



13.6 Interprétation du critère de l'art. 18, let. c OASMéd en cas de demande de réalisation d'une procédure d'autorisation pour une durée limitée dans le cadre d'un AAA

Le niveau de finalisation du dossier de données cliniques étant différent si la demande est déposée dans le cadre d'une ADL ou d'une PRA (voir chapitre 12.5), les exigences relatives à l'**estimation ponctuelle** (*point estimate*) de l'efficacité et de la sécurité et à sa **dispersion** (en règle générale, intervalle de confiance à 95 %) varient également.

- A.** Une **approbation de la demande de PRA** est probable lorsque l'estimation ponctuelle est nettement supérieure aux données correspondantes pour le TS et que les intervalles de confiance **ne se chevauchent pas**.
- B.** Un **rejet de la demande de PRA** est probable lorsque l'estimation ponctuelle est certes plus élevée, mais que les intervalles de confiance se **chevauchent**.
- C.** Une **approbation de la demande de procédure d'ADL** est probable lorsque l'estimation ponctuelle de l'efficacité et de la sécurité est nettement supérieure aux données correspondantes pour le TS. Un chevauchement des intervalles de confiance (TS – ADL) est toutefois possible dans ce cas.
- D.** Un **rejet de la demande de procédure d'ADL** est probable lorsque la supériorité de l'estimation ponctuelle est mineure et que les intervalles de confiance chevauchent nettement ceux correspondant au TS.

L'efficacité et la sécurité du TS actuel servent toujours de base de comparaison pour présenter le bénéfice thérapeutique élevé escompté avec le médicament revendiqué (critère c). Bien que l'effet du médicament pour lequel une ADL est revendiquée doive dépasser de manière cliniquement pertinente celui du TS, Swissmedic reconnaîtra que les données présentées ne sont pas les données finales et qu'un intervalle de confiance plus important (avec un chevauchement avec le TS, le cas échéant) est acceptable (*incertitude plus grande*).

La différence nécessaire entre l'effet du TS et celui du médicament pour lequel une ADL est demandée en termes de sécurité et d'efficacité dépend de la situation clinique, des médicaments autorisés et disponibles sur le marché dans chaque indication et de la prévalence et de l'incidence de la maladie en question.

Lorsque les données finales sont disponibles (PRA), on attend fondamentalement des effets statiquement éprouvés. En revanche, lorsque la demande est fondée sur des données intermédiaires (ADL), il se peut qu'une évaluation statistique finale ne puisse pas encore être présentée, en particulier si des études sont toujours en cours.

